

キサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレートの合成

エチル 3-ピペリジンカルボキシレート (6.55 g, 40.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、塩化ベンジル (5.5 ml, 47.8 mmol) 及び炭酸カリウム (8.3 g, 60.1 mmol) を添加し、100℃にて10時間攪拌した。反応終了後、濾過し、濾液をトルエンと共沸濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1で溶出) で精製し、エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.45 g, 75.3%) を得た。

10 (b) 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸の合成

エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート (7.00 g, 28.3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) と1, 4-ジオキサン (30 ml) との混合溶液に、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。再度4N-水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において2N-塩酸 (15 ml) を加え中和し、混合物をトルエンを用いて共沸濃縮した。残渣をエタノールに懸濁させ、濾過後、濾液を濃縮して、1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (6.3 g, 100%) を得た。

20 (c) tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメートの合成

1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (0.501 g, 2.28 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.38 ml, 2.73 mmol)、アジ化ジフェニルホスホリル (0.692 g, 2.52 mmol) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後tert-ブタノール (10 ml) 溶液とし、加熱還流して4時間攪拌した。溶媒を減圧留去して1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメート (0.475 g, 72%) を得た。

(d) 1-ベンジル-3-ピペリジニアミン・二塩酸塩の合成

- tert-ブチル 1-ベンジル-3-ピペリジニルカーバメート (0.448 g, 1.54 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (4 ml) を加えて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、
- 5 ジエチルエーテルを加えて固体を析出し、上澄みをデカンテーションして減圧下に乾燥することにより、1-ベンジル-3-ピペリジニアミン・二塩酸塩 (0.384 g, 95%) を得た。

(e) N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 10 1-ベンジル-3-ピペリジニアミン・二塩酸塩 (0.360 g, 1.37 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.225 g, 1.39 mmol)、トリエチルアミン (0.57 ml, 4.1 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.222 g, 1.64 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルア
- 15 ミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.314 g, 1.64 mmol) を加えて終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することによりN-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カル
- 20 ボキサミド (0.384 g, 83%) を得た。

融点: 203~204℃

実施例 139

N-(3-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 実施例138で得たN-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダ
- 25 ゾール-5-カルボキサミド (0.357 g, 1.06 mmol) のエタノール (10 ml) 懸濁液に、ギ酸アンモニウム (0.363 g)、10% Pd-C (0.074 g) を加えて、加熱還流して4時間攪拌した。溶液をセライト濾過した後、濾液より溶媒を留去することにより固体を得た。得られた固体を酢酸エチルに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下に乾燥することにより、N-(3-

ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.250 g, 96%) を得た。

融点: 265~266°C

実施例 140

- 5 N- (1-メチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 139 で得た N- (3-ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.100 g, 0.409 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.101 g, 3.34 mmol) のメタノール (3 ml) 懸濁液に酢酸 (0.12

- 10 ml, 2.1 mmol) を加えて 15 分攪拌した後氷冷し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.128 g, 2.04 mmol) を加え、徐々に室温にして終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=100/10/1 で溶出) で精製した。酢酸エチルを加えることにより固体を
- 15 析出し、懸濁液を攪拌洗浄し、濾取、減圧下にて乾燥することにより N- (1-メチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.0718 g, 68%) を得た。

融点: 228~229°C

実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 141~実施例 1

- 20 46 の化合物を合成した。ただし、実施例 139 で得た N- (3-ピペリジニル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 141

N- (1-ブチルピペリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 25 MS: m/z = 301 (M+1)

実施例 142

N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-3-イル] - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 341 (M+1)

実施例 143

N- (1-イソプロピルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 287 (M+1)

5 実施例 144

N- (1-シクロブチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 299 (M+1)

実施例 145

10 N- (1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 313 (M+1)

実施例 146

N- (1-シクロヘキシルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15

MS : m/z = 327 (M+1)

実施例 147

N- (1-ベンジルアゼパノ-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

20 (a) 3-アミノ-2-アゼパノンの合成

DL-リシン (3.0 g, 20.5 mmol) のキシレン (270 ml) 懸濁液に、室温にてヘキサメチルジシラザン (30 ml)、塩化トリメチルシラン (数滴) を加えた後に、140°Cにて48時間反応させた。反応混合物を冷却後、エタノール (600 ml) に注いだ後に、濃縮した。得られた残査をクロロホルムに懸濁させた後に、濾過、濃縮を行い、3-アミノ-2-アゼパノン (1.59 g, 60%) を得た。

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.08-1.36 (2H, m), 1.51-1.84 (6H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.95-3.96 (1H, m), 7.56 (1H, br s).

(b) 3-（トリチルアミノ）-2-アゼパノンの合成

- 3-アミノ-2-アゼパノン（1.46 g, 11.4 mmol）のクロロホルム（44 ml）溶液に、室温にてトリエチルアミン（1.75 ml, 12.6 mmol）、および塩化トリフェニルメチル（3.50 g, 12.6 mmol）を加え、
- 5 室温にて終夜撹拌した。反応混合物を水に注いだ後に、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製することにより、3-（トリチルアミノ）-2-アゼパノン（2.93 g, 69%）を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）：0.98-1.36（4H, m），1.48-1.54（2H, m），2.63-2.81（2H, m），3.22（1H, m），3.95-3.96（1H, m），7.16-7.49（15H, m），7.51-7.52（1H, m）。

(c) 1-ベンジル-3-（トリチルアミノ）-2-アゼパノンの合成

- 15 3-（トリチルアミノ）-2-アゼパノン（2.85 g, 7.69 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）懸濁液に、0℃において60%-水素化ナトリウム（462 mg, 11.6 mmol）を加えた後に、室温において30分間撹拌した。次いで、臭化ベンジル（1.0 ml, 8.41 mmol）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液を室温において3分間かけて滴下し、更にヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム（57 mg, 0.15 mmol）を加え、室温にて6時間撹拌した。
- 20 反応混合物を氷水浴で冷やし、*t*-ブタノール（0.7 ml）と水（1 ml）を0℃で加えた。更に水に注いだ後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／クロロホルム
- 25 で溶出）で精製することにより、1-ベンジル-3-（トリチルアミノ）-2-アゼパノン（2.22 g, 63%）を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）：1.05（1H, m），1.22-1.44（4H, m），1.59-1.65（2H, m），2.85-3.02（2H, m），3.41-3.45（1H, m），3.97（1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$ ）

z), 4.00 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.60 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 6.96–6.99 (2H, m), 7.18–7.41 (18H, m).

(d) 1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミンの合成

- 5 1-ベンジル-3-(トリチルアミノ)-2-アゼパノン (425 mg, 0.922 mmol) のテトラヒドロフラン (11 ml) 溶液を、室温にて水素化リチウムアルミニウム (140 mg, 3.69 mmol) のテトラヒドロフラン (22 ml) 懸濁液に滴下し、30分間攪拌した後に、3時間還流させた。反応混合物を冷却後、氷冷下において水 (0.14 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml)、水 (0.14 ml) を加えた。混合物を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製することにより、1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミン (319 mg, 78%) を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.22–1.65 (7H, m), 2.08–2.23 (2H, m), 2.43–2.50 (1H, m), 2.59 (2H, br s), 3.17 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 3.24 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.12–7.27 (14H, m), 7.44 (6H, m).

15

(e) 1-ベンジル-3-アゼパンアミンの合成

- 20 1-ベンジル-N-トリチル-3-アゼパンアミン (300 mg, 0.672 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、氷冷下においてギ酸 (0.25 ml, 6.63 mmol) を滴下し、氷冷下で3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣をエーテルで希釈し、1N-塩酸で洗浄した。抽出後、水層に1N-水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下において加え塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して1-ベンジル-3-アゼパンアミン (100 mg, 73%) を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.26–1.60 (5H, m), 1.70–1.74 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J=8.1, 13.0$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J=4.0, 13.0$ Hz), 2.77–2.86 (1

H, m), 3.25 (2H, br), 3.57 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.62 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.18-7.31 (5H, m).

(f) N-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 5 1-ベンジル-3-アゼパンアミンを用いて、実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

MS: $m/z = 349$ (M+1).

実施例148

- 10 N-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例147で得たN-(1-ベンジルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(494mg, 1.42mmol)のエタノール(28ml)溶液中に、室温にてギ酸アンモニウム(716mg, 11.4mmol)、10%パラジウムカーボン(50%含水物, 100mg)を加え、

- 15 加熱還流下5時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/アンモニア水=10/1/0.1で溶出)で精製することにより、N-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(267mg, 73%)を得た。

- 20 MS: $m/z = 259$ (M+1)

実施例99の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例149～実施例154の化合物を合成した。ただし、実施例148で得たN-アゼパン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例149

- 25 N-(1-メチルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 273$ (M+1)

実施例150

N-(1-ブチルアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサ

ミド

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 151

N- (1-イソプロピルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カル

5 ボキサミド

MS : $m/z = 301$ (M+1)

実施例 152

N- (1-シクロブチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド

10 MS : $m/z = 313$ (M+1)

実施例 153

N- (1-シクロペンチルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カル

ボキサミド

MS : $m/z = 327$ (M+1)

15 実施例 154

N- (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアゼパン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 343$ (M+1)

実施例 155

20 N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン
オキシムの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (538
25 mg, 2. 50 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に、室温にて50%-ヒ
ドロキシルアミン水溶液 (182 mg, 2. 76 mmol) を加え、室温にて4
時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製することにより、8-ベ
ンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン オキシム (51

6 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.49–1.69 (2H, m), 2.04–2.25 (4H, m), 2.59 (1H, dd, $J=3.3, 14.9$ Hz), 2.98 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 3.35 (2H, m), 3.65 (2H, s), 7.23–7.41 (6H, m).

(b) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-アミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (152 mg, 4.01 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、室温にて8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン オキシム (230 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 懸濁液を滴下し、8時間還流した。反応液を氷水浴で冷却し、水 (0.2 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml)、水 (0.2 ml) の順に加えて攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾液の溶媒を留去することにより、少量の不純物を含む8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-アミン (246 mg) を得た。

(c) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-アミンを用い、実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

MS: $m/z = 361$ ($M+1$)

実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例156の化合物を合成した。ただし、実施例155で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ

[3, 2, 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例156

N-(8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクター-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 271$ ($M+1$)

実施例 45 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 157 の化合物を合成した。

実施例 157

- 5 N-(1-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタ-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 271$ ($M+1$)

実施例 158

- trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボ
10 ニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

(a) trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート

- trans-1, 4-ジアミノシクロヘキサン (5.0 g, 43.8
mmol) のクロロホルム (100 ml) 溶液に、室温にてジ-tert-ブチ
15 ルジカーボネート (4.78 g, 21.9 mmol) のクロロホルム (75
ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、塩化メチレン
で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 90/10/1 で溶
20 出) で精製し、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカル
バメート (2.81 g, 60%) を得た。

(b) trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イル
カルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

- 参考例 1 で得た 1H-インダゾール-5-カルボン酸 (200 mg, 1.23
25 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中に、trans
-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート (317 mg, 1.
48 mmol)、トリエチルアミン (0.172 ml, 1.23 mmol)、1
-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩
(355 mg, 1.85 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (200

mg, 1.48 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を50℃で1時間加熱した後、0℃で水を加えた。生じた固体を濾過後、減圧乾燥した trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメート (435 mg, 98%) を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.18-1.44 (6H, m), 1.36 (9H, s), 1.82 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.29 (1H, s) .

実施例159

- 10 N-(4-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例158で得た trans-tert-ブチル-4-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ]シクロヘキシルカルバメート (420 mg, 1.17 mmol) にトリフルオロ酢酸 (6.0 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、その濃縮残渣にエタノール (10 ml) を加え、リパルブ洗浄した。これを濾過後、減圧乾燥し、N-(4-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (363 mg, 83%) を得た。

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.44 (4H, m), 1.96 (4 H, m), 3.00 (1H, m), 3.73 (1H, m), 7.56 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.80 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.30 (1H, s), 13.27 (1H, s) .

実施例160

- 25 N-(4-オキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメートの合成
トランス-4-アミノシクロヘキサノール (8.06 g, 70.0 mmol) の t-ブタノール懸濁液 (122.5 ml) に、室温において水酸化ナトリウム

(2.91 g, 72.8 mmol) の水溶液 (52.5 ml) を加えた後に、ジ-tert-ブチルジカルボネート (15.9 g, 72.9 mmol) を加え、室温において終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。懸濁した有機層を濾過後、乾燥し、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.70 g) を白色固体として得た。また、水槽を1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (11.3 g) (併せて 10 14.0 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H, m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$) .

(b) tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメートの合成

15 塩化オキサリル (1.7 ml, 19.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、 -60°C でジメチルスルホキシド (2.0 ml, 28.2 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 ml) を10分間かけて滴下し、更に -60°C において10分間攪拌した。次いでtert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.56 g, 11.9 mmol) の塩化メチレン溶液 (140 20 ml) を35分間かけて滴下し、 -60°C において40分間攪拌した。トリエチルアミン (8.4 ml, 60.3 mmol) を -60°C において加えた後に、室温まで自然に昇温した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメート (2.23 g, 87 25 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H,

m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

(c) 4-アミノシクロヘキサノンの合成

tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメート (1.00 g, 4.69 mmol) の塩化メチレン (47 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (4.3 ml, 55.8 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を 1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルとクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、少量の不純物を含む 4-アミノシクロヘキサノン (378 mg) を得た。

10 (d) N-(4-オキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-アミノシクロヘキサノンを用いて、実施例 45 の方法に準じて反応を行い、N-(4-オキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

15 MS: $m/z = 258 (M+1)$

実施例 161

N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 160 で得た N-(4-オキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.155 mmol) のメタノール (1.2 ml) 溶液に酢酸 (0.096 ml) を添加し、室温で 30 分間保温した。この溶液に 40%メチルアミン水溶液 (60.0 mg, 0.777 mmol) を加え室温でさらに 2 時間保温した。次にシアノ水素化ほう素ナトリウム (48.7 mg, 0.777 mmol) のメタノール (0.6 ml) 溶液を滴下し、さらに室温で 22 時間保温撹拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加えて室温で保温撹拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 10/1/0.1 で溶出) で精製することにより、N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (低極性側の

異性体) (12.2mg, 29%) 及びN-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(高極性側の異性体) (28.3mg, 67%)を得た。

両異性体ともにMS: m/z = 273 (M+1)。

- 5 実施例9の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例162～実施例170の化合物を合成した。ただし、実施例159で得たtrans-N-(4-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロアセテートを原料に用いた。

実施例162

- 10 trans-N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 287 (M+1)

実施例163

- 15 trans-N-[4-(ブチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 315 (M+1)

実施例164

- 20 trans-N-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 301 (M+1)

実施例165

- trans-N-[4-(シクロブチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 313 (M+1)

- 25 実施例166

trans-N-[4-(シクロペンチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 327 (M+1)

実施例167

trans-N- [4- (シクロヘキシルアミノ) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例 168

- 5 trans-N- [4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 343 (M+1)

実施例 169

- 10 trans-N- (4- { [2- (ベンジルオキシ) エチル] アミノ} シクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 393 (M+1)

実施例 170

trans-N- (4-ピペリジン-1-イルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 15 MS : m/z = 327 (M+1)

実施例 161 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 171 ~ 172 の化合物を合成した。

実施例 171

N- (4-アゼチジン-1-イルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 (極性の異なる 2 種の異性体)

両異性体ともに MS : m/z = 299 (M+1)。

実施例 172

N- (4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 25 (極性の異なる 2 種の異性体)

両異性体ともに MS : m/z = 313 (M+1)。

実施例 138 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 173 の化合物を合成した。ただし、4- ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } メチ

ル) シクロヘキサンカルボン酸を原料に用いた。

実施例 173

trans-ベンジル {4- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} メチルカーバメート

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.92-1.05 (2H, m), 1.25-1.43 (3H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.88 (2H, d, J=6.3Hz), 3.68-3.80 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.28-7.40 (6H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 8.18 (1H, d, J=7.4Hz), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.24 (1H, br).
- 10

実施例 139 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 174 の化合物を合成した。ただし、実施例 173 で得た trans-ベンジル {4- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} メチルカーバメ

- 15 トを原料に用いた。

実施例 174

trans-N- [4- (アミノメチル)] シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点: 259~261℃

- 20 実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 175~実施例 183 の化合物を合成した。ただし、実施例 174 で得た trans-N- [4- (アミノメチル) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 175

- 25 trans-N- {4- [(ジメチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 301 (M+1)

実施例 176

trans-N- {4- [(ブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-

インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 329$ (M+1)

実施例 177

trans-N- {4- [(イソプロピルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -

5 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 315$ (M+1)

実施例 178

trans-N- {4- [(シクロブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -

1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 327$ (M+1)

実施例 179

trans-N- {4- [(ジシクロブチルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 381$ (M+1)

15 実施例 180

trans-N- {4- [(シクロペンチルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ (M+1)

実施例 181

20 trans-N- {4- [(シクロヘキシルアミノ) メチル] シクロヘキシル}

- 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 355$ (M+1)

実施例 182

trans-N- {4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) メ

25 チル] シクロヘキシル} - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 357$ (M+1)

実施例 183

trans-N- [4- (ピペリジン-1-イルメチル) シクロヘキシル] - 1

H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 341$ ($M+1$)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例184~実施例186の化合物を合成した。

実施例184

- 5 trans-N- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 260$ ($M+1$)

実施例185

N- (4-メチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 10 MS : $m/z = 258$ ($M+1$)

実施例186

メチル 4- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS : $m/z = 302$ ($M+1$)

- 15 実施例187

N- (4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例186で得たメチル 4- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート (30.0mg, 0.0951

- 20 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0ml) 溶液に室温で水素化ほう素リチウム (10.0mg, 0.459mmol) を添加し、加熱還流下2時間保温撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.8ml) を加えて室温で保温撹拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をメタノール (3.0ml) 中でさらに加熱還流下1時間保温撹拌した。濃縮乾固してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、N- (4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド (23.5mg, 91%) を得た。

MS : $m/z = 274$ ($M+1$)

実施例188

tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカーバメートの合成

(a) tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートの合成

1,3-ジアミノシクロヘキサン (15.0 g, 131 mmol) のクロロホルム (300 ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (14.3 g, 65.5 mmol) のクロロホルム (210 ml) 溶液を滴下した後室温で終夜攪拌した。反応終了後、沈殿物を除去した。濾液より溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製することにより tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメート (13.0 g, 収率 92%) を得た。

(b) tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカーバメートの合成

実施例 138 (e) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-アミノシクロヘキサンカーバメートを原料に用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.10 (4H, m), 1.72 (4H, m), 1.94 (1H, m), 3.79 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.17 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, s)。

実施例 189

N-(3-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 188 で得た tert-ブチル-3-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカーバメート (3.0 g, 8.3 mmol) をジクロロメタン (32 ml) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (30 ml) を滴下した後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、トルエンとエタノールで共沸することによりトリフルオロ酢酸をできるだけ除去した。濃縮残渣を水 (10 ml) に溶かした後、飽和重曹水 (50 ml) を加え室温で 2 時間

攪拌した後、生成した沈殿を濾取した。濾上物を水洗浄、減圧乾燥することによりN-（3-アミノシクロヘキシル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド（2.2 g, 収率99%）を得た。

¹H-NMR（DMSO-d₆） δ； 1.14（4H, m）， 1.76（3
5 H, m）， 1.96（1H, m）， 2.72（1H, m）， 3.28（1H,
m）， 3.80（1H, m）， 6.72（1H, d, J=8.3 Hz）， 7.
54（1H, d, J=8.8 Hz）， 7.83（1H, dd, J=1.5, 8.
8 Hz）， 8.25（1H, d, J=7.9 Hz）， 8.31（1H, s）.

実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例190～193の
10 化合物を合成した。ただし、実施例189で得たN-〔3-（アミノメチル）〕
シクロヘキシル〕-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例190

N-〔3-（ジメチルアミノ）〕シクロヘキシル〕-1H-インダゾール-5-
カルボキサミド

15 融点：225～226℃

実施例191

N-〔3-（イソプロピルアミノ）〕シクロヘキシル〕-1H-インダゾール-
5-カルボキサミド

融点：222～223℃

20 実施例192

N-〔3-（ブチルアミノ）〕シクロヘキシル〕-1H-インダゾール-5-カ
ルボキサミド

融点：216～218℃

実施例193

25 N-〔3-（シクロブチルアミノ）〕シクロヘキシル〕-1H-インダゾール-
5-カルボキサミド

融点：247～249℃

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例194の化合物を合
成した。

実施例 194

メチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサノールカルボキシレート

MS : $m/z = 302$ (M+1)

- 5 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 195 の化合物を合成した。ただし、実施例 194 で得たメチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサノールカルボキシレートを原料に用いた。
- 実施例 195

- N- [3- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ (M+1)

実施例 196

N- {3- [(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 15 (a) 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサノールカルボン酸の合成

3-アミノシクロヘキサノールカルボン酸 (1.005 g, 7.02 mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml, 28 mmol)、1,4-ジオキサノール (15 ml) 溶液を水浴で冷却し、ジ-tert-ブチルジカルボネート (3.

- 20 25 ml, 14.1 mmol) を加えて終夜攪拌した。溶液を水で希釈してジエチルエーテルで洗浄し、水層に 1N-塩酸を加えて pH 6 ~ 7 とした後に、5% -硫酸水素カリウム水溶液を加えて pH 2 ~ 3 とした。酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサノールカルボン酸 (1.587 g, 93%) を得た。

(b) tert-ブチル 3- [(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロヘキサノールカルボキシレートの合成

3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサノールカルボン酸 (0.502 g, 2.06 mmol) のジクロロメタン (7 ml) 溶液にジベンジ

ルアミン (0.448 g, 2.27 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液、
1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.337 g, 2.49 mmol)、1-エ
チル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (0.
477 g, 2.49 mmol) を加えて終夜攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈
5 し、5%-硫酸水素カリウム水溶液 (2回)、飽和重曹水 (2回)、飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルク
ロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=20/1で溶出) で精製するこ
とにより、tert-ブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロ
ヘキサンカーバメート (0.796 g, 91%) を得た。

10 (c) 3-アミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩
酸塩の合成

tert-ブチル 3-[(ジベンジルアミノ) カルボニル] シクロヘキサンカ
ーバメート (0.749 g, 1.773 mmol) のテトラヒドロフラン (4.5
ml) 溶液に4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (4.5 ml) を加えて終夜攪
15 拌した。溶媒を減圧留去した後トルエンで置換 (2回) することにより、3-ア
ミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカルボキサミド・一塩酸塩 (0.84
8 g, >99%) を得た。

(d) 3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキサンアミンの合成
水素化リチウムアルミニウム (0.337 g, 8.89 mmol) のテトラヒドロ
20 フラン (5 ml) 懸濁液に3-アミノ-N, N-ジベンジルシクロヘキサンカル
ボキサミド・一塩酸塩 (0.848 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を
滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.33
ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.66 ml)、水 (1.0 ml) の順
に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液より溶媒を減圧留去し、
25 エタノール (1回)、トルエン (2回) で置換した後、減圧乾燥することにより、
3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキサンアミン (0.550 g, 9
9%) を得た。

(e) N-{ 3-[(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル } -1H-
インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 3- [(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキサミン (0.542 g, 1.76 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.285 g, 1.75 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.285 g, 2.11 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.409 g, 2.13 mmol) を加えて終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル (3回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 で溶出) で精製することによりN- {3- [(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミド (0.605 g, 76%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.52-0.63 (1H, m), 0.75-0.86 (1H, m), 1.13-1.37 (2H, m), 1.69-1.88 (4H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.19 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.49 (4H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.30-7.37 (8H, m), 7.55 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 8.7), 8.17 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.19 (1H, br), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).

- 実施例139の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例197の化合物を合成した。ただし、実施例196で得たN- {3- [(ジベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例197

- N- [3- (アミノメチル)] シクロヘキシル -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点: 230~231°C

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例198~実施例201の化合物を合成した。

実施例 198

c i s-N- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

5 実施例 199

N- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例 200

10 N- (2-メチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 258 (M+1)

実施例 201

c i s-エチル 2- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサノカルボキシレート

15 MS : m/z = 316 (M+1)

実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 202 の化合物を合成した。ただし、実施例 201 で得た c i s-エチル 2- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサノカルボキシレートを原料に用いた。

20 実施例 202

c i s-N- [2- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 203 の化合物を成した。

25 実施例 203

t r a n s-エチル 2- [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサノカルボキシレート

MS : m/z = 316 (M+1)

実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 204 の化合物を合成した。ただし、実施例 203 で得た *trans*-エチル 2-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート を原料に用いた。

5 実施例 204

trans-N-[2-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 274 (M+1)$

- 10 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 205 の化合物を合成した。

実施例 205

メチル 1-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート

MS: $m/z = 302 (M+1)$

- 15 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 206 の化合物を合成した。ただし、実施例 205 で得たメチル 1-[(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレートを原料に用いた。

実施例 206

- 20 N-[1-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: $m/z = 274 (M+1)$

実施例 207

- 25 N-(1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸の合成

メチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキシレート (2.00 g, 8.57 mmol) をメタノール (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶媒に溶解した後 2N 水酸化リチウム水溶液 (8.6 ml,

17.2 mmol)を加え20分間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷冷し硫酸水素カリウム水溶液により酸性溶液にし、酢酸エチルを用いて抽出した。酢酸エチル層を濃縮しリパルブ洗浄(酢酸エチル/ヘキサン)を行い、乾燥することで1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(1.83g, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.56 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.36 (2H, q, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27 (5H, m), 12.61 (1H, s).

10 (b) tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルバメートの合成

1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(1.00g, 4.56 mmol)をtert-ブチルアルコール(6ml)に溶かし、トリエチルアミン0.76ml, 5.5 mmol)を加えた後ジフェニルホスホリルアジド
15 (1.38g, 5.02 mmol)をtert-ブチルアルコール(4ml)に溶かした物に加え二時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮しトルエンで共沸することによりtert-ブチルアルコールをできるだけ除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンで溶出)で精製することにより
tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルバメート
20 (480mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.34 (9H, s), 2.23 (1H, dd, $J=5.7, 16.8\text{ Hz}$), 2.61 (1H, dd, $J=8.6, 16.8\text{ Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J=5.7, 9.9\text{ Hz}$), 3.43 (1H, dd, $J=8.6, 9.9\text{ Hz}$), 4.03 (1H, m),
25 4.36 (2H, s), 7.30 (6H, m).

(c) 4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジノン・塩酸塩の合成

tert-ブチル 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルバメート(480mg, 1.65 mmol)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶かし、4N-塩化水素/ジオキサン(6.0ml, 24 mmol)を加えた後、室温で

終夜撹拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテル（35 ml）を加えたのち30分間室温で撹拌し沈殿を濾取した。ジエチルエーテルで沈殿を洗浄し、乾燥することで4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジノン・塩酸塩（380 mg, 99%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.23 (1H, dd, $J=4.0, 17.2$ Hz),
2.76 (1H, dd, $J=8.6, 17.2$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J=4.0, 10.8$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J=7.7, 10.8$ Hz), 3.89 (1H, bs), 4.30 (1H, d, $J=15.0$ Hz),
10 4.45 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.30 (5H, m), 8.32 (2H, bs).

(d) N-(1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 4-アミノ-1-ベンジル-2-ピロリジン・塩酸塩を用いて、実施例45の方法に準じて反応を行ない、N-(1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.74 (1H, dd, $J=8.6, 16.8$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J=5.7, 10.2$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J=7.3, 10.5$ Hz), 3.59 (1H, bs),
20 4.36 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.55 (1H, m), 7.28 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=1.5, 8.7$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 13.26 (1H, s).

- 25 実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例208～実施例233の化合物を合成した。

実施例208

N-(2-オキソアゼパン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ (M+1)

実施例 209

N-シクロプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 202$ (M+1)

5 実施例 210

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 216$ (M+1)

実施例 211

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 230$ (M+1)

実施例 212

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.14-1.34 (5H, m), 1.59-1.81 (5H, m), 3.77 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=1.5, 8.8\text{Hz}$), 8.16-8.18 (2H, m), 8.31 (1H, s), 13.23 (1H, br s).

実施例 213

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 258$ (M+1)

実施例 214

N-シクロオクチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 272$ (M+1)

実施例 215

25 N-(1-アダマンチル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 296$ (M+1)

実施例 216

N-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.08 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

7. 35 (2H, t, J=7. 5 Hz), 7. 63 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 79 (2H, d, J=7. 5 Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 26 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 10. 26 (1H, s), 13. 34 (1H, br s).

5 実施例 2 1 7

N-(2-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 252 (M+1)

実施例 2 1 8

N-(3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS: m/z = 252 (M+1)

実施例 2 1 9

N-(4-メチルフェニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 252 (M+1)

実施例 2 2 0

15 N-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 228 (M+1)

実施例 2 2 1

N-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-

20 ル-5-カルボキサミド

MS: m/z = 247 (M+1)

実施例 2 2 2

N-ベンジル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 252 (M+1)

25 実施例 2 2 3

N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS: m/z = 320 (M+1)

実施例 2 2 4

N- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カル
ボキサミド

MS : $m/z = 320$ (M+1)

実施例 225

5 N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カル
ボキサミド

MS : $m/z = 320$ (M+1)

実施例 226

10 N- [2- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カ
ルボキサミド

MS : $m/z = 336$ (M+1)

実施例 227

N- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カ
ルボキサミド

15 MS : $m/z = 336$ (M+1)

実施例 228

N- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カ
ルボキサミド

MS : $m/z = 336$ (M+1)

20 実施例 229

N- [4- (ジメチルアミノ) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カルボキ
サミド

MS : $m/z = 295$ (M+1)

実施例 230

25 N- [4- (アミノスルホニル) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カルボ
キサミド

MS : $m/z = 331$ (M+1)

実施例 231

N- [4- (メチルスルホニル) ベンジル] - 1 H-インダゾール-5-カルボ

キサミド

MS : $m/z = 330 (M+1)$

実施例 232

N-(4-ニトロベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 297 (M+1)$

実施例 233

メチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル } ベンゾエート

MS : $m/z = 310 (M+1)$

- 10 実施例 187 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 234 の化合物を合成した。ただし、実施例 233 で得たメチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル } ベンゾエートを原料に用いた。

実施例 234

N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1H-インダゾール-5-カルボ

15 キサミド

MS : $m/z = 282 (M+1)$

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 235 ~ 実施例 249 の化合物を合成した。

実施例 235

20 N-(4-tert-ブチルベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 308 (M+1)$

実施例 236

N-(2,3-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミ

25 ド

MS : $m/z = 312 (M+1)$

実施例 237

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312$ (M+1)

実施例 238

N- (2, 5-ジメトキシベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 312$ (M+1)

実施例 239

N- (2, 6-ジメトキシベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312$ (M+1)

10 実施例 240

N- (3, 4-ジメトキシベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312$ (M+1)

実施例 241

15 N- (3, 5-ジメトキシベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 312$ (M+1)

実施例 242

N- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20

MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例 243

N- (2, 4-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例 244

N- (2, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288$ (M+1)

実施例 2 4 5

N- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

5 実施例 2 4 6

N- (3, 4-ジフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 2 4 7

10 N- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 2 4 8

15 N- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 294 (M+1)$

実施例 2 4 9

N- (2-フェニルエチル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 266 (M+1)$

20 実施例 2 5 0

N- (ピペリジン-4-イルメチル) - 1 H-インダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- { [(1 H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ピペリジン-1 カルボキシレートの合成

25 実施例 4 5 の方法に準じて反応を行ない、tert-ブチル 4- { [(1 H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] メチル} ピペリジン-1 カルボキシレートを得た。

MS : $m/z = 359 (M+1)$

(b) N- (ピペリジン-4-イルメチル) - 1 H-インダゾール-5-カル

ボキサミド・塩酸塩の合成

- tert-ブチル 4- { [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) ア
ミノ] メチル} ピペリジン-1カルボキシレート (36.0mg, 0.100
mmol) の1, 4-ジオキサン (0.4ml) -酢酸 (0.7ml) 混合溶液
5 に室温で4N-塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.200mg, 0.80
0mmol) を添加し、室温にて3時間保温撹拌した。反応液にトルエンを加え
て室温で保温撹拌した後、生じたスラリーをろ取し、減圧乾燥して得られた粗生
成物残渣をメタノール (3.0ml) 中でさらに加熱還流下1時間保温撹拌した。
濃縮乾固してN- (ピペリジン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-5-
10 カルボキサミド・塩酸塩 (29.8mg, 100%) を得た。

MS : m/z = 259 (M+1)

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例251～実施例2
70の化合物を合成した。

実施例251

- 15 N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -1H-インダゾール-
5-カルボキサミド

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例252

1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS : m/z = 162 (M+1)

実施例253

N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 176 (M+1)

実施例254

- 25 N-プロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 204 (M+1)

実施例255

N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキ
サミド

MS : $m/z = 244$ (M+1)

実施例 256

N- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 258$ (M+1)

実施例 257

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 204$ (M+1)

実施例 258

10 N- (tert-ブチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 218$ (M+1)

実施例 259

N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

15 MS : $m/z = 234$ (M+1)

実施例 260

N-イソペンチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ; 0.98 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.51-1.58 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 3.

20 49-3.56 (2H, m), 6.11 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例 261

N- (2-メトキシエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : $m/z = 220$ (M+1)

実施例 262

N- (3-メトキシプロピル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 234$ (M+1)

実施例 263

N- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 206$ (M+1)

実施例 264

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 ミド

MS : $m/z = 233$ (M+1)

実施例 265

N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 247$ (M+1)

実施例 266

N- [2- (ジメチルアミノ) -1-メチルエチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 247$ (M+1)

15 実施例 267

N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 259$ (M+1)

実施例 268

20 N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ (M+1)

実施例 269

N- (2-モルフオリン-4-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25

MS : $m/z = 275$ (M+1)

実施例 270

N- [2- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 364$ (M+1)

実施例 148 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 271 の化合物を合成した。ただし、実施例 270 で得た N- [2- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

実施例 271

N- (2-ピペラジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 274$ (M+1)

- 10 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 272 の化合物を合成した。

実施例 272

N- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 15 MS : $m/z = 363$ (M+1)

実施例 148 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 273 の化合物を合成した。ただし、実施例 272 で得た N- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

- 20 実施例 273

N- (2-ピペリジン-4-イルエチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 273$ (M+1)

- 25 実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 274 ~ 実施例 275 の化合物を合成した。

実施例 274

N, N-ジメチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 190$ (M+1)

実施例 275

N, N-ジプロピル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例 276

N-(1-フェニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 の合成

参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸(40.0mg, 0.247mmol)のジクロロメタン(2.5ml)溶液に二塩化オキサリル(38.7μl, 0.444mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(約1μl)を加え室温で0.5時間、さらに加熱還流下2時間保温撹拌した。反応液を濃縮乾

- 10 固して得られた残渣をテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液として、1-フェニルシクロヘキシルアミン(130mg, 0.742mmol)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液に滴下し、室温で18時間保温撹拌した。反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1~30/1で溶出)で精製し、N-(1-フェニルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド(62mg, 78%)を得た。

MS : m/z = 320 (M+1)

- 20 実施例276の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例277~実施例316の化合物を合成した。

実施例 277

1, 3-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキサン

MS : m/z = 403 (M+1)

25 実施例 278

cis-N-(2-アミノシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 259 (M+1)

実施例 279

trans-N- (2-アミノシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 259$ (M+1)

実施例 280

- 5 N- (1-エチルシクロヘキシル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268$ (M+1)

実施例 281

N- (2-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 10 MS : $m/z = 268$ (M+1)

実施例 282

N- (3-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268$ (M+1)

実施例 283

- 15 N- (4-メトキシフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 268$ (M+1)

実施例 284

N- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS : $m/z = 281$ (M+1)

実施例 285

N- [3- (アミノカルボニル) フェニル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281$ (M+1)

- 25 実施例 286

N- (2-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256$ (M+1)

実施例 287

N- (3-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256$ (M+1)

実施例 288

N- (4-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 256$ (M+1)

5 実施例 289

N-ビリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 239$ (M+1)

実施例 290

N-ビリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

10 MS : $m/z = 239$ (M+1)

実施例 291

N-ビリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 239$ (M+1)

実施例 292

15 N-ビリミジン-2-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

S : $m/z = 240$ (M+1)

実施例 293

N- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

20 MS : $m/z = 229$ (M+1)

実施例 294

N- (1H-テトラアゾール-5-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 230$ (M+1)

25 実施例 295

N- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 245$ (M+1)

実施例 296

N- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 246 (M+1)

実施例297

- 5 N- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 278 (M+1)

実施例298

N- (1H-インダゾール-5-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサ

- 10 ミド

MS : m/z = 278 (M+1)

実施例299

N- (2-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 266 (M+1)

- 15 実施例300

N- (3-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 266 (M+1)

実施例301

N- (4-メチルベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS : m/z = 266 (M+1)

実施例302

N- (2-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例303

- 25 N- (3-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例304

N- (4-メトキシベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例 305

N- (2-フルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

実施例 306

5 N- (3-フルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

実施例 307

N- (4-フルオロベンジル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 270$ (M+1)

10 実施例 308

N- [4- (アミノメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281$ (M+1)

実施例 309

15 N- [3- (アミノメチル) ベンジル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 281$ (M+1)

実施例 310

1, 4-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノメチル] ベンゼン

20

MS : $m/z = 425$ (M+1)

実施例 311

1, 3-ビス [(1H-インダゾール-5-イルカルボニル) アミノメチル] ベンゼン

25 MS : $m/z = 425$ (M+1)

実施例 312

N- (ピリジン-2-イルメチル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 313

N-（ピリジン-3-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 3 1 4

N-（ピリジン-4-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : $m/z = 253$ (M+1)

実施例 3 1 5

N-（2-フリルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 242$ (M+1)

実施例 3 1 6

10 N-（チエン-2-イルメチル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : $m/z = 258$ (M+1)

実施例 3 1 7

N-（1H-インダゾール-5-イル）ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

（a）ベンジル 4-ブromo-1-ピペリジンカルボキシレート

15 4-ブromoピペリジン・臭化水素酸塩（3.0 g, 12.2 mmol）のテ

トラヒドロフラン（30 ml）溶液に、室温にて1- { [（ベンジロキシ）カルボニル] オキシ } -2, 5-ピロリジンジオン（3.20 g, 12.9

mmol）、N-メチルモルホリン（1.62 ml, 14.7 mmol）、4-N, N-ジメチルアミノピリジン（30 mg）を加え、室温にて16時間攪拌し

20 た。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N-塩酸水溶液で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出）で精製し、ベンジル 4-ブromo-1-ピペリジンカルボキシレート（3.58 g, 98%）を得た。

25 （b）ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ピペリジンカルボキシレートの合成

ベンジル 4-ブromo-1-ピペリジンカルボキシレート（3.5 g, 11.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（25 ml）溶液に、室温にてチオ硫酸カリウム（1.47 g, 12.9 mmol）を加え、室温にて16時間、

さらに60℃にて3時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1で溶出）で精製し、ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ビペリジンカルボキシレート（2.61g, 76%）を得た。

(c) ベンジル 4-（クロロスルホニル）-1-ビペリジンカルボキシレートの合成

ベンジル 4-（アセチルチオ）-1-ビペリジンカルボキシレート（1.45g, 4.94mmol）の塩化メチレン（10ml）と水（40ml）の混合溶液中に、0℃にて塩素ガスを混入させながら4時間攪拌した。有機層を分離した後に、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、ベンジル 4-（クロロスルホニル）-1-ビペリジンカルボキシレート（1.58g, 100%）を得た。

(d) 5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

5-ニトロインダゾール（20.0g, 123mmol）の塩化メチレン（400ml）溶液に、室温にて3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン（16.8ml, 184mmol）、p-トルエンスルホン酸（4.22g, 24.5mmol）を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1で溶出）で精製し、5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（26.6g, 88%）を得た。

(e) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（3.69g, 14.9mmol）の酢酸エチル（50ml）とエタノール（50ml）の混合溶液に、10%Pd-C（300mg）を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残

渣を、酢酸エチルに懸濁させた後、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (1.79 g, 55%) を得た。

(f) ベンジル 4- { [(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレート の合成

1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (1.04 g, 4.79 mmol) とベンジル 4- (クロロスルホニル) -1-ピペリジンカルボキシレート (1.5 g, 4.74 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.789 ml, 5.69 mmol) を加え、0℃にて30分間、室温にて15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製し、ベンジル 4- { [(1-テ
15 トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (1.32 g, 56%) を得た。

(g) ベンジル 4- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

20 ベンジル 4- { [(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ] スルホニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (500 mg, 1.00 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層
25 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1で溶出) で精製し、ベンジル 4- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (317 mg, 76%) を得た。

(h) N- (1H-インダゾール-5-イル) ピペリジン-4-スルホンアミ

ドの合成

ベンジル 4-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ) スルホニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (250mg, 0.603mmol) のエタノール (15ml) 溶液に、室温にてギ酸アンモニウム (250mg)、10%-Pd / C (50mg) を加え、1時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1H-インダゾール-5-イル) ピペリジン-4-スルホンアミド (116mg, 69%) を得た。

10 融点: 120~123℃

実施例318

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドの合成

60%-水素化ナトリウム (147mg, 3.67mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液に、室温にてN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (1.0g, 3.49mmol) を加えて、30分間攪拌した後に、ヨウ化メチル (0.239ml, 3.84mmol) を加えて、5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1で溶出) で精製し、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (731mg, 70%) を得た。

25 (b) 1-ベンジル-N-メチルピペリジン-4-アミンの合成

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (720mg, 2.40mmol) のメタノール (14ml) と水 (2ml) の混合溶液に、室温にて炭酸カリウム (662mg, 4.79mmol) を加えて、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後

に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、1-ベンジル-N-メチルピペリジイン-4-アミン (629mg, 100%) を得た。

(c) N-(1-ベンジルピペリジイン-4-イル)-N-メチル-1H-イン

5 ダゾール-5-カルボキサミドの合成

参考例1で得た1H-インダゾール-5-カルボン酸 (281mg, 1.73mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液中に、1-ベンジル-N-メチルピペリジイン-4-アミン (390mg, 1.91mmol)、トリエチルアミン (0.29ml, 2.08mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (499mg, 2.60mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (281mg, 2.08mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル→クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、N-(1-ベンジルピペリジイン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (502mg, 83%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.61 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.83 (5H, m), 3.39 (2H, s), 7.29 (6H, m), 7.57 (1H, d, J=8.5Hz), 7.78 (1H, s), 8.12 (1H, s), 13.22 (1H, s).

実施例319

N-メチル-N-ピペリジイン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

25 実施例318で得たN-(1-ベンジルピペリジイン-4-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (435.1mg, 1.25mmol) のエタノール (10ml) 溶液に、室温にてギ酸アンモニウム (400mg)、10%-Pd/C (80mg) を加え、2時間還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、N-メチル-N-ピペリジニン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (247 mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.61 (4H, m), 2.12
5 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.32
(1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, d,
J=8.5 Hz), 7.78 (1H, s), 8.13 (1H, s), 13.
23 (1H, s) .

実施例 320

10 4- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 3- (アセチルアミノ) -2-メチルフェニル アセテートの合成

窒素雰囲気下、室温において3-ニトロ-オクレゾール (10.0 g, 65.
3 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、10% Pd-C (1.0 g)
を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を
15 減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチルに溶解させた後、無水酢酸 (10.0
ml, 170 mmol)、ピリジン (10.6 ml, 131 mmol) を加え、
2時間還流した。反応終了後、反応液を濃縮した後に、ヘキサンを加え、懸濁液
を濾過し、減圧下にて乾燥させることにより、3- (アセチルアミノ) -2-メ
チルフェニル アセテート (12.7 g, 94%) を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.96 (3H, s), 2.04 (3
H, s), 2.29 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz),
7.16 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, J
=8.0 Hz), 9.39 (1H, s) .

(b) 1H-インダゾール-4-オールの合成

25 3- (アセチルアミノ) -2-メチルフェニル アセテート (12.0 g, 5
7.9 mmol) の酢酸エチル (120 ml) 溶液に、室温にて無水酢酸 (16.
4 ml, 174 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (933 mg,
2.90 mmol)、酢酸カリウム (11.4 g, 116 mmol)、亜硝酸イ
ソアミル (11.7 ml, 86.9 mmol) を加え、7時間還流した。反応液

を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製した。続いて、メタノール（50 ml）に溶解し、室温にて2N-水酸化ナトリウム溶液（47.9 ml）を加えて、1時間

5 攪拌した。メタノールを減圧留去して得られた水溶液に塩酸を滴下することで pH＝4～5に調製した後に、酢酸で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、1H-インダゾール-4-オール（3.62 g, 47%）を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 6.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 8.01 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.85 (1H, br s).

(c) 4-（ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インダゾールの合成

- 15 1H-インダゾール-4-オール（200 mg, 1.49 mmol）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、0℃にてtert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（300 mg, 1.49 mmol）、トリフェニルホスフィン（430 mg, 1.64 mmol）、40%-ジベンジルアゾジカルボキシレート-ジクロロメタン溶液（0.855 ml, 1.79
- 20 mmol）を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム（30 ml）に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）で洗浄した。再び、クロロホルム（30 ml）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製した。得
- 25 られた混合物をメタノール（2 ml）に溶解し、室温にて4N-塩酸-ジオキサソール（2 ml）を加えた。2時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール（5 ml）に溶解し、これに2M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し pH＝10とした。この混合溶液を減圧濃縮乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1→クロロホルム／メタノール／（1%-

NH₃ a q) = 10/1 で溶出) で精製し、4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール (103 mg, 32%) を得た。

融点: 162~165℃

実施例 321

5 4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール

(a) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート
の合成

3-ヒドロキシピペリジン (3.0 g, 29.7 mmol) のジクロロメタン
(30 ml) 溶液に、室温にてジ-tert-ブチルジカーボネート (5.83
10 g, 26.7 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を加え、15 時間攪
拌した。

反応液を濃縮した後に、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和
食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去
15 して得られた残渣をヘキサンを加えて結晶化し、濾過・乾燥して、tert-ブ
チル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート (5.17 g, 87
%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.46 (9H, s, 1.99 (2H,
m), 3.34-3.49 (4H, m), 4.45 (1H, m).

20 (b) 4-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレートを用い
て、実施例 320 の方法に準じて反応を行ない、4-(ピペリジン-3-イルオ
キシ)-1H-インダゾールを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.67 (1H, m), 1.94 (3
25 H, m), 3.08 (2H, m), 3.27 (2H, m), 4.88 (1
H, m), 6.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J
=8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz), 8.1
9 (1H, s), 8.73 (1H, br s.), 13.06 (1H, s).

実施例 322

4- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 1-ベンジル-4-アゼパノンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、-15℃にてN-メチル-N-ニトロソウレタン (1.39 ml, 10.8 mmol) を-5℃以下を保つように30分間かけて滴下した。この間に、酸化バリウム (65 mg, 0.423 mmol) を少量ずつ加えた。-15℃にて終夜攪拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン (662 mg, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.73 (4H, s), 3.65 (2H, s), 7.25 (5H, m).

(b) 1-ベンジル-4-アゼパノールの合成

水素化リチウムアルミニウム (57 mg, 1.50 mmol) のジエチルエーテル (5 ml) 懸濁液に、0℃にて1-ベンジル-4-アゼパノン (610 mg, 3.00 mmol) のジエチルエーテル (8 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に、水 (0.057 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.114 ml)、水 (0.171 ml) を加えた後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1、クロロホルム/メタノール=30/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノール (516 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.52-1.81 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.67 (2H, m), 4.08 (1H, m), 7.28 (5H, m).

(c) tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート

合成

- 1-ベンジル-4-アゼパノール (450mg, 2.19mmol) のエタノール (10ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (900mg)、10% Pd-C (200mg) を加え、1時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣のジクロロメタン (10ml) 溶液に、室温にてジ-tert-ブチルジカルボネート (0.504ml, 2.19mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパノール-1-カルボキシレート (333mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50-1.92 (6H, m), 2.39 (1H, s), 3.11-3.42 (4H, m), 3.77 (1H, m).
(d) 4- (アゼパノール-4-イルオキシ) -1H-インダノールの合成

- tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパノール-1-カルボキシレートを用いて、実施例320の方法に準じて反応を行ない、4- (アゼパノール-4-イルオキシ) -1H-インダノールを得た。

融点: 187~188°C

実施例323

- trans-4- (1H-インダノール-4-イルオキシ) -シクロヘキサンアミンの合成

(a) trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 4-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩 (1.0g, 6.59mmol) の水 (15ml) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (1.64g, 11.9mmol)、N-カルボエトキシフタルイミド (1.59g, 7.25mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液を濾過して得られた濾物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

(823mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.27 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.11 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.94 (1H, m),

5 4.63 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.83 (4H, m).

(b) *cis*-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートの合成

trans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (359mg, 1.46mmol) のテトラヒドロフ

10 ラン (15ml) 溶液に、0℃にて *p*-ニトロ安息香酸 (245mg, 1.46mmol)、トリフェニルホスフィン (422mg, 1.61mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (0.73ml, 1.61mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、60℃にてエタノール (10ml) とジイソプロピ

15 ルエーテル (10ml) の混合溶液に溶解後、放冷し、生じた結晶を減圧濾過し、*cis*-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (427mg, 74%) を得た。(427mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.54 (2H, m), 4.18 (1H, m), 5.23 (1H, m), 7.85 (4H, m), 8.31 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.40 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(c) *cis*-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドル-1,3(2H)-ジオンの合成

25 *cis*-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (2.0g, 5.07mmol) のメタノール (40ml) とテトラヒドロフラン (40ml) の混合懸濁液に、0℃にて28%-ナトリウムメトキシド (1.04ml, 5.07

mmol)を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて3.5時間攪拌した。反応液に0.5M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH=4とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製し、cis-2-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（932mg, 75%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.42 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=2.2Hz), 7.82 (4H, m).

(d) trans-4-（1H-インダゾール-4-イルオキシ）-シクロヘキサンアミンの合成

実施例320(b)で得た1H-インダゾール-4-オール（131mg, 0.977mmol）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0℃にてcis-2-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（215mg, 0.879mmol）、トリフェニルホスフィン（283mg, 1.07mmol）、40%-ジベンジルアゾジカルボキシレイトージクロロメタン溶液（0.672ml, 1.17mmol）を滴下、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム（50ml）に溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液（20ml）で洗浄した。再び、クロロホルム（20ml）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチルで溶出）で精製した。得られた混合物に、室温にて30%-メチルアミン/エタノール（2ml）を加え、15分後還流した。4時間後、反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1→クロロホルム/メタノール/（1%-アンモニア水溶液）=10/1で溶出）で精製し、trans-4-（1H-インダゾール-4-イルオキシ）-シクロヘキサンアミン（11mg,

5. 6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.22 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.69 (2H, br s), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.65 (1H, m), 4.43 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.5, 7.5\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 12.97 (1H, s).

実施例323の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例324～実施例325の化合物を合成した。

10 実施例324

cis-4-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘキサンアミン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.44-1.65 (8H, m), 1.94 (2H, m), 2.70 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 12.97 (1H, s).

実施例325

cis-3-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘキサンアミンの合成

20 融点: 166~168°C

実施例326

trans-3-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘキサンアミンの合成

(a) 2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

シクロヘキセノール (4.5 g, 45.9 mmol) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、0°Cにてフタルイミド (7.08 g, 48.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (13.2 g, 50.4 mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (23.3 ml, 51.4 mmol) を

加え、0℃にて30分間、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝15／1で溶出）で精製し、2-（2-シクロヘキセン-1-イル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（3.36g, 32%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.73 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.16 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.58 (1H, m), 5.94 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.81 (2H, m).

(b) (2S, 6R, 12bS, 13S)-13-ブromo-12b-プロピル
10 -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-2, 6-メタノ[2, 3-a]イソインドール-8（12bH）-オンの合成

2-（2-シクロヘキセン-1-イル）-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（3.0g, 13.2mmol）のクロロホルム（90ml）溶液に、室温にてエタノール（3ml）、N-ブromosuccinimide（2.94g,
15 16.5mmol）を加え、14時間攪拌した。反応液に、1M-チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1で溶出）で精製し、（2S, 6R, 12bS, 13S）-13-ブromo-12b-プロピル-3, 4, 5, 6-テトラヒド
20 ロ-2H-2, 6-メタノ[2, 3-a]イソインドール-8（12bH）-オン（3.60g, 77%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
1.34 (1H, m), 1.68 (2H, m), 2.11 (2H, m),
2.54 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.38 (1H, m),
25 4.37 (1H, m), 4.56 (1H, m), 5.57 (1H, m),
7.56 (3H, m), 7.76 (1H, m).

(c) 2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブromo-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオンの合成

(2S, 6R, 12bS, 13S)-13-ブromo-12b-プロピル-3,

4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-2, 6-メタノ [2, 3-a] イソインドール-8 (12bH)-オン (3.56g, 10.1mmol) のメタノール (70ml) 溶液に、室温にて2N-塩酸水溶液 (18ml) を加え、1時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。有機層
 5 を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで晶析し、2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブromo-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (2.19g, 67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.51 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.52 (1H, s), 3.76 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J=9.5, 11.2Hz), 7.76 (2H, m), 7.86 (2H, m).

(d) cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの合成

15 2-[(1R, 2S, 3S)-2-ブromo-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (2.0g, 6.17mmol) のトルエン (40ml) とメタノール (4ml) の混合溶液に、室温にて水素化トリブチルスズ (1.99ml, 7.40mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (8mg) を加え、3時間還流した。更に水素化
 20 トリブチルスズ (1.99ml, 7.40mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (8mg) を加え、1時間還流した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (1.33g, 88%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.37 (2H, m), 1.51 (1H, d, J=5.3Hz), 1.71 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.04-2.32 (4H, m), 3.69 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.80 (2H, m).

(e) trans-3-(1H-インダゾール-4-イルオキシ)-シクロヘ

キサンアミンの合成

c i s - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1 ,
 3 (2 H) - ジオンを用いて、実施例 3 2 3 (d) の方法に準じて反応を行ない、
 t r a n s - 3 - (1 H - インダゾール - 4 - イルオキシ) - シクロヘキサニア
 5 ミンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1 . 1 4 (1 H , m) , 1 . 3 2 - 1 .
 5 8 (3 H , m) , 1 . 7 1 (1 H , m) , 1 . 8 1 (1 H , m) , 1 . 9
 1 (1 H , m) , 2 . 1 5 (1 H , m) , 3 . 1 9 (1 H , m) , 4 . 7
 8 (1 H , m) , 6 . 3 7 (1 H , d , J = 7 . 7 H z) , 6 . 9 5 (1 H ,
 10 d , J = 7 . 7 H z) , 7 . 1 2 (1 H , d d , J = 7 . 7 , 7 . 7 H z) , 8 .
 0 5 (1 H , s) .

実施例 3 2 7

t r a n s - 3 - (1 H - インダゾール - 4 - イルオキシ) - シクロヘキサニア
 ミン・塩酸塩の合成

15 実施例 3 2 6 で得た t r a n s - 3 - (1 H - インダゾール - 4 - イルオキ
 シ) - シクロヘキサニアミン (1 6 3 . 1 m g , 0 . 7 0 5 m m o l) のエタノ
 ール (3 m l) 溶液に、室温にて 1 M - 塩酸 / ジエチルエーテル (0 . 7 7 6
 m l , 0 . 7 7 6 m m o l) を加えた。1 時間後、この溶液を減圧濃縮し得られ
 たオイルにアセトニトリルを加えることで結晶化させ濾過後、減圧乾燥し、
 20 t r a n s - 3 - (1 H - インダゾール - 4 - イルオキシ) - シクロヘキサニア
 ミン・塩酸塩 (1 6 6 m g , 8 8 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) δ ; 1 . 3 9 - 1 . 5 6 (2 H , m) , 1 .
 7 1 (3 H , m) , 1 . 9 6 (2 H , m) , 2 . 2 6 (1 H , m) , 3 .
 3 9 (1 H , m) , 5 . 0 1 (1 H , m) , 6 . 5 9 (1 H , d , J = 8 .
 25 2 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d d ,
 J = 8 . 2 , 8 . 2 H z) , 7 . 9 2 (3 H , b r s .) , 8 . 0 5 (1 H ,
 s) , 1 3 . 0 3 (1 H , s) .

実施例 3 2 8

5 - [(4 - メチルペンチル) オキシ] - 1 H - インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、1-ブromo-4-メチルペンタン(0.109ml, 0.745 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(28mg, 0.1 mmol)、炭酸カリウム(103mg, 0.745 mmol)を加え、60℃に加温した。9時間後、水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-[4-メチルペンチル)オキシ]-1H-インダゾール(60mg, 37%)を得た。

10 融点: 124~126℃

実施例328の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例329~実施例330の化合物を合成した。

実施例329

5-(イソペンチルオキシ)-1H-インダゾール

15 融点: 139~140℃

実施例330

5-イソブチルオキシ-1H-インダゾール

融点: 151~153℃

実施例331

20 5-(ベンジルオキシ)-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(100mg, 0.745 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、ベンジルブロミド(0.089ml, 0.745 mmol)、炭酸カリウム(103mg, 0.745 mmol)を加え、40℃に加温した。2時間後、水(20ml)に移し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-(ベンジルオキシ)-1H-インダゾール(63mg, 38%)を得た。

融点: 179~181℃

実施例 332

5ー（ピペリジーン4ーイルメトキシ）ー1Hーインダゾール・二塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4ー（ヒドロキシメチル）ピペリジーン1ーカルボキシレート

- 15 1ー（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジーン4ーカルボン酸（1.0 g, 4.36 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、0℃にて1Mーボラン／テトラヒドロフラン溶液（4.36 ml, 4.36 mmol）を滴下し、1時間後室温に昇温した。さらに6時間後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水（100 ml）に移し、酢酸エチル（50 ml×2）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、tert-ブチル 4ー（ヒドロキシメチル）ピペリジーン1ーカルボキシレート（715 mg, 76%）を得た。

- (b) tert-ブチル 4ー〔（1Hーインダゾールー5ーイルオキシ）メチル〕ピペリジーン1ーカルボキシレートの合成

- tert-ブチル 4ー（ヒドロキシメチル）ピペリジーン1ーカルボキシレート（200 mg, 0.929 mmol）のジクロロメタン（6 ml）溶液に、トリエチルアミン（0.155 ml, 1.11 mmol）、メタンスルホンクロライド（0.075 ml, 0.975 mmol）を加えた。2時間後、水（20 ml）に移し0.5Mー硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とし、クロロホルム（20 ml×2）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、N,Nージメチルホルムアミド（3 ml）に溶解し、参考例4で得た1Hーインダゾールー5ーオール（125 mg, 0.929 mmol）、炭酸カリウム（128 mg, 0.929 mmol）、臭化テトラブチルアンモニウム（34 mg, 0.0929 mmol）を加え、60℃に加温した。1時間後、80℃に昇温した。さらに5時間後、1Mー水酸化ナトリウム水溶液を加え、水（30 ml）に移しクロロホルム（20 ml×2）で抽出した。
- 25 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢

酸エチルで溶出)で精製し、tert-ブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ピペリジーン-1-カルボキシレート(90mg, 29%)を得た。

- (c) 5-(ピペリジーン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸塩の合成

- tert-ブチル 4-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ)メチル]ピペリジーン-1-カルボキシレート(81.2mg, 0.245mmol)に4N-塩酸-ジオキサソ(1ml)を加えた。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノール(0.5ml)に溶解し、ジエチルエーテル(10ml)で晶析した。
- 10 これを濾過後、減圧乾燥し5-(ピペリジーン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール・二塩酸塩(71mg, 95%)を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.48 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.86 (2H, d, J=6.3Hz), 7.00 (1H, d, J=9.0Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9.0Hz), 7.92 (1H, s), 8.51 (1H, br), 8.82 (1H, br).
- 15

実施例333

5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダゾールの合成

- 20 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール(60mg, 0.447mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、炭酸カリウム(68mg, 0.492mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(17mg, 0.0447mmol)、フェネチルブロミド(0.061ml, 0.447mmol)を加え60℃に加温した。7時間後、反応混合液にクロロホルム
- 25 (3ml)、1M-水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え攪拌した。水層を除去後、有機層に水(3ml)を加え攪拌した。水層を除去後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インダゾール(8.4mg, 8%)を得た。

MS : $m/z = 239$ ($M+1$)

実施例 333 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 334～実施例 350 の化合物を合成した。

実施例 334

- 5 5- (シクロプロピルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 189$ ($M+1$)

実施例 335

- 5- (シクロブチルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 203$ ($M+1$)

- 10 実施例 336

- 5- (シクロヘキシルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 231$ ($M+1$)

実施例 337

エチル (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アセテート

- 15 MS : $m/z = 221$ ($M+1$)

実施例 338

- 5- (2-メトキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 193$ ($M+1$)

実施例 339

- 20 5- (2-フェノキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 255$ ($M+1$)

実施例 340

- 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エタノール

MS : $m/z = 179$ ($M+1$)

- 25 実施例 341

- 5- (ピリジン-2-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : $m/z = 226$ ($M+1$)

実施例 342

- 5- (ピリジン-3-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 226 (M+1)

実施例 343

5- (ピリジン-4-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 226 (M+1)

5 実施例 344

2- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]キノリン

MS : m/z = 276 (M+1)

実施例 345

5- [2- (1H-ピロール-1-イル) エトキシ] -1H-インダゾール

10 MS : m/z = 228 (M+1)

実施例 346

2- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

MS : m/z = 250 (M+1)

実施例 347

15 3- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

融点 : 158 ~ 161 °C

実施例 348

4- [(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリル

MS : m/z = 250 (M+1)

20 実施例 349

2- [2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル] -1H-イソインド
ール-1, 3 (2H) -ジオン

MS : m/z = 308 (M+1)

実施例 350

25 2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメトキシ) -1H-インダゾール

MS : m/z = 233 (M+1)

実施例 351

5- (シクロヘキシルオキシ) -1H-インダゾールの合成

参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (200 mg, 1.49

mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液に、0℃にてシクロヘキサノール (0.315 ml, 2.98 mmol)、トリフェニルホスフィン (442 mg, 1.64 mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト (534 mg, 1.17 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-(シクロヘキシルオキシ)-1H-インダゾール (140 mg, 43%) を得た。

融点: 144~146℃

実施例 352

5-(2-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (300 mg, 2.24 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、2-ブロモニトロベンゼン (497 mg, 2.46 mmol)、炭酸カリウム (402 mg, 2.91 mmol) を加え、120℃に加熱した。6時間後、水 (20 ml) に移し酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-(2-ニトロフェノキシ)-1H-インダゾール (57 mg, 10%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.04 (2H, m), 13.18 (1H, s).

25 実施例 353

5-(シクロペンチルオキシ)-1H-インダゾールの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (100 mg, 0.745 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、0℃にてシクロペンタノール (0.068 ml, 0.745 mmol)、トリフェニルホスフィン (221

- mg, 0.820 mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレート (267 mg, 0.895 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。終夜撹拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml)、クロロホルム (3 ml) を加え、水層を除去後、再び水 (2 ml) を加え、水層を除去し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5- (シクロペンチルオキシ) -1H-インダゾール (24 mg, 16%) を得た。

融点: 141 ~ 142 °C

10

実施例 353 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 354 ~ 実施例 360 の化合物を合成した。

実施例 354

5- (シクロヘプチルオキシ) -1H-インダゾール

15 MS: $m/z = 231$ ($M+1$)

実施例 355

5- (1-メチル-2-フェノキシエトキシ) -1H-インダゾール

MS: $m/z = 269$ ($M+1$)

実施例 356

20 5- (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール

MS: $m/z = 205$ ($M+1$)

実施例 357

5- (2-メトキシ-1-メチルエトキシ) -1H-インダゾール

MS: $m/z = 207$ ($M+1$)

25 実施例 358

5- (シクロブチルオキシ) -1H-インダゾール

MS: $m/z = 189$ ($M+1$)

実施例 359

5- [(2-メチルシクロヘキシル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 231$ ($M+1$)

実施例 360

4-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル〕ベンゾニトリル

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.64 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.34 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 10.91 (1H, br s.).

実施例 361

- 10 2-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル〕ベンジルアミンの合成

実施例 346 で得た 2-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル〕ベンゾニトリル (70mg, 0.281mmol) のテトラヒドロフラン (8ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (44mg, 1.12mmol) を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、
15 水の順に加えて、この溶液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、2-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル〕ベンジルアミン (52mg, 74%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.80 (2H, br s.), 3.80 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, m), 7.31 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.94 (1H, s), 12.90 (1H, br s.).

- 実施例 361 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 362 の化合物
25 を合成した。ただし、実施例 348 で得られた 4-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル〕ベンゾニトリルを原料に用いた。

実施例 362

4-〔1-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル〕ベンジルアミン

融点 : 197~198°C

実施例 361 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 363 の化合物を合成した。ただし、実施例 347 で得られた 3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

実施例 363

- 5 3-[(1H-インダゾール-5-イルオキシ) メチル] ベンジルアミン
融点: 179~183℃

実施例 361 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 364 の化合物を合成した。ただし、実施例 360 で得られた 4-[1- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]ベンゾニトリルを原料に用いた。

10 実施例 364

1-[4-[1- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) エチル]フェニル]メタンアミン

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.64 (3H, d, J=6.4Hz), 3.81 (2H, s), 5.29 (1H, q, J=6.4Hz), 6.97 (1H, d, J=2.2Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.9, 2.2Hz), 7.26 (3H, m), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.84 (1H, s).

実施例 365

- 5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの
20 合成

- 参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (150mg, 1.12 mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、0℃にて 4-ヒドロキシテトラヒドロピラン (0.107ml, 1.12 mmol)、トリフェニルホスフィン (293mg, 1.12 mmol)、40%-ジエチルアゾジカルボキシレイトールエン溶液 (0.517ml, 1.14 mmol) を加え、30 分後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製し、5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール (114mg, 47%) を得た。

融点：151～153℃

実施例366

5-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾールの合成

- 5 実施例42で得た5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール (80mg, 0.368mmol) をメタノール (2ml) に懸濁し、アセトン (0.031ml, 1.10mmol)、酢酸 (0.105ml, 1.84mmol) を滴下した。その後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム (116mg, 1.84mmol) を加えた。18時間後、更に同量のアセトン、酢酸、シアン
- 10 化水素化ホウ素ナトリウムを加えた。3日後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水 (20ml) に移し、クロロホルム (20ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-[(1-
- 15 -イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ]-1H-インダゾール (30mg, 31%) を得た。

融点：125～126℃

実施例367

エチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキシレートの合成

- 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (1.0g, 7.45mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に、0℃にてエチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルボキシレート (1.44ml, 8.95mmol)、トリフェニルホスフィン (2.15g, 8.20mmol)、ジベンジルアゾジ
- 25 カルボキシレート (3.34g, 11.18mmol) を加え、1時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル、ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、エチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキシレート (928mg, 43%) を得た。

MS : $m/z = 289$ ($M+1$)

実施例 368

4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボン酸の合成

- 実施例 367 で得たエチル 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シ
クロヘキサンカルボキシレート (728.4 mg, 2.53 mmol) をメタノ
ール (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解し、2M-水酸化
リチウム水溶液 (2.53 ml, 5.05 mmol) を滴下した。2 時間後、反
応混合液を減圧濃縮し得られた残渣を、水 (5 ml) に溶解した。この水溶液を
0.5M-硫酸水素カリウム水溶液で pH=4 とした。出てきた結晶を減圧濾過
後、乾燥し 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボ
ン酸 (381 mg, 58%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.47 (2H, m), 1.65 (2
H, m), 1.78 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.10 (1H,
m), 2.24 (0.5H, m), 2.36 (0.5H, m), 4.24
(0.5H, m), 4.47 (0.5H, m), 6.98 (1H, m), 7.
21 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.90 (1H, s), 12.
84 (1H, br) .

実施例 369

- 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンカルボキサミドの
合成

- 実施例 368 で得た 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキ
サンカルボン酸 (280 mg, 1.08 mmol) の N, N-ジメチルホルムア
ミド (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (173 ml, 3.23 mmol)、
ジイソプロピルエチルアミン (0.75 ml, 4.30 mmol) を加えた。こ
れにアンモニア水 (1 ml) を加え溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメ
チルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309 mg, 1.61
mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (160 mg, 1.18 mmol)
を加えた。16 時間後、原料の残存が確認できたので 1-エチル-3-(3'-
ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (309 mg, 1.61

mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(160mg, 1.18mmol)を追加した。7時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml×3)、クロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査を、ジエチルエーテルでリパルプ洗浄し、4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキサミド(265mg, 95%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.45 (1H, m), 1.66 (3H, m), 1.94 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.26 (2H, m), 4.35 (0.5H, m), 4.65 (0.5H, m), 6.85 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.56 (1H, m), 8.05 (1H, s), 13.01 (1H, s).

実施例370

[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノールの合成

実施例367で得たエチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(100mg, 0.347mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(52mg, 1.39mmol)を加え、還流した。2時間後、反応混合液に水(52μl)、2M一水酸化ナトリウム水溶液(0.104ml)、水(0.156ml)を加え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られたオイルにジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、減圧濾過後乾燥し、[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタノール(72mg, 84%, trans/cis=4/1)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (1.6H, m), 1.33 (3.8H, m), 1.79 (1.6H, m), 1.95 (0.4H, m), 2.11 (1.6H, m), 3.24 (2H, m), 4.18 (0.8H, m), 4.42 (1H, m), 4.55 (0.2H, m), 7.01 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.90 (1H, s), 1

2. 85 (1H, s).

実施例 371

1-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミンの合成

- 5 実施例 369 で得た 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノール (100mg, 0.386mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (58mg, 1.54mmol) を加え、還流した。6 時間後、反応混合液に水 (0.087ml)、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (0.176ml)、水 (0.261ml) を加え、この溶液をセライトろ過した。この溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、1-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]メタンアミン (49mg, 52%) を得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.02 (2H, m), 1.28 (3H, m), 1.52 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.39 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.19 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).
- 20

実施例 372

4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成

(a) 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)シクロヘキサノールの合成

- 25 1, 4-シクロヘキサジオール (4.0g, 34.4mmol) のトルエン (80ml) 溶液に、室温にて酸性樹脂 (商品名: DOWEX 50Wx8、ダウケミカルカンパニー、800mg)、ジヒドロピラン (1.89ml, 20.7mmol) を滴下し、強撹拌した。17 時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン

／酢酸エチルで溶出)で精製し、4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキサノール (2.69 g, 65%) を得た。

(b) 5- {[4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキシル]オキシ} -1H-インダゾールの合成

- 5 参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (250 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、0℃にて4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキサノール (373 mg, 1.86 mmol)、トリフェニルホスフィン (538 mg, 2.05 mmol)、ジベンジルアゾジカルボキシレイト (667 mg, 2.24 mmol) を加え、1時間後室温に昇温した。
- 10 終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣に1M-水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルム (50 ml×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、これを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチルで溶出) で精製し、5- {[4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキシル]オキシ} -1H-インダゾール (244 mg, 41%) を得た。

(c) 4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサノールの合成

- 5- {[4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) シクロヘキシル]オキシ} -1H-インダゾール (232 mg, 0.733 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に、酸性樹脂 (商品名: Dowex 50Wx8、ダウケミカルカンパニー、46 mg) を加え、50℃に昇温した。5時間後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノールで溶出) で精製し、4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサノール (132 mg, 78%) を得た。
- 25

融点: 112~118℃

実施例372の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例373の化合物を合成した。ただし、出発原料に1, 3-シクロヘキサンジオールを用いた。

実施例 373

3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサノール

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.04-1.37 (2.5H, m), 1.60-1.78 (5H, m), 1.99 (0.5H, m), 3.51 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, m), 4.20 (0.5H, m), 4.51 (0.5H, d, J=4.0Hz), 4.61 (0.5H, m), 4.64 (0.5H, d, J=4.6Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.18 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, s), 12.86 (1H, s).

- 10 実施例 372 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 374 の化合物を合成した。ただし、出発原料に 1, 3-シクロペンタンジオールを用いた。

実施例 374

3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロペンタノール

融点: 147~148℃

15 実施例 375

2-[4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル]エタノールの合成

- 実施例 42 で得た 5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール (31mg, 0.143mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、2-ブロモエタノール (0.0121ml, 0.171mmol)、炭酸カリウム (49mg, 0.357mmol) を加えた。17 時間後、2-ブロモエタノール (0.0121ml, 0.171mmol) を追加した。さらに 24 時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、2-[4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル]エタノール (14mg, 38%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.62 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.39 (2H, t), 2.73 (2H,

m), 3.47 (2H, dt), 4.30 (1H, m), 4.36 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).

- 実施例372 (b)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例376の
5 化合物を合成した。

実施例376

tert-ブチル 3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-
1-カルボキシレート

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.22-1.37 (10H, m),
10 1.72 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.
55 (2H, m), 5.32 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.
3, 9.0Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3Hz), 7.42 (1H,
d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, s), 12.89 (1H, br s).

実施例377

- 15 5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

- 実施例376で得たtert-ブチル 3- (1H-インダゾール-5-イル
オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (150mg, 0.473
mmol) のメタノール (2ml) 溶液に、室温にて4N-塩酸-ジオキサン溶
液 (1ml) を加えた。3時間後、減圧濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解
20 し、2M-水酸化ナトリウム水溶液でpH=8~9とし、これを減圧濃縮した。
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→
クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5-
(ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール (104mg, 65%)
を得た。
- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.55 (2H, m), 1.74 (1
H, m), 1.98 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.85 (1H,
m), 3.16 (1H, m), 4.34 (1H, m), 7.04 (1H,
dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.25 (1H, d, J=2.2Hz), 7.
42 (1H, d, J=9.0Hz), 7.92 (1H, s), 12.92 (1H,

s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 378 の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジーン-1-カルボキシレートを試薬に用いた。

5 実施例 378

5- (ピロリジーン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.08 (2H, m), 3.17-3.38 (5H, m), 5.04 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, s), 12.97 (1H, s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 379 の化合物を合成した。ただし、実施例 322 (c) で得た tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートを試薬に用いた。

実施例 379

15 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾール

融点 : 159 ~ 160 °C

実施例 372 (b) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 380 の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (a) で得た trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 380

cis-2- [4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

融点 : 194 ~ 196 °C

25 実施例 381

cis-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサミンの合成

実施例 380 で得た cis-2- [4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (10

0 mg, 0.277 mmol) に 30%−メチルアミン−エタノール溶液 (1.0 ml) を加えた。22 時間後、水 (20 ml) に移し酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/ (1%−アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン (36 mg, 57%) を得た。

融点: 144~146℃

実施例 372 (b) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 382 の化合物を合成した。ただし、実施例 326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを試薬に用いた。

実施例 382

trans-2-[3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

融点: 197~198℃

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 383 の化合物を合成した。ただし、実施例 382 で合成した cis-2-[3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 383

trans-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサンアミン

融点: 179~180℃

実施例 372 (b)、実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 384 の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

実施例 384

trans-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.16 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.69 (2H, br s), 1.76 (2H, m), 2.01
5 (2H, m), 2.64 (1H, m), 4.19 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).

実施例385

10 cis-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサミンの合成

(a) trans-3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートの合成

実施例326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -
15 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用い、実施例323 (b) の方法に準じて反応を行い、trans-3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートを得た。

(b) trans-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成
20

trans-3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートを用い、実施例323 (c) の方法に準じて反応を行い、trans-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを得た。

25 (c) cis-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサミンの合成

参考例4で得た1H-インダゾール-5-オール (200mg, 1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、0℃にてtrans-2-[3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル]-1H-イソ

- インドール-1, 3 (2H) -ジオン (366 mg, 1.49 mmol)、トリフェニルホスフィン (430 mg, 1.64 mmol)、40%-ジベンジルアゾジカルボキシシレイト-ジクロロメタン溶液 (1.03 ml, 1.79 mmol) を滴下し、1 時間後室温に昇温した。終夜攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム (50 ml) に溶解し、1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) で洗浄した。再び、クロロホルム (20 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、混合物として得た。窒素雰囲気下、室温において混合物に 30%-メチルアミン/エタノール (6 ml) を加え、15 分後還流した。3 時間後、室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサジアミン (98 mg, 29%) を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.92-1.32 (4H, m), 1.45 (2H, s), 1.68 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.63 (1H, m), 4.20 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.90 (1H, s), 12.87 (1H, s).

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 386~387 の化合物を合成した。ただし、実施例 384 で得た trans-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサジアミンを原料に用いた。

実施例 386

- trans-N-ブチル-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサジアミン

MS : m/z = 288 (M+1)

実施例 387

trans-4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソプロピル

シクロヘキサニアミン

MS : $m/z = 274 (M+1)$

実施例 388

- trans-N-シクロペンチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)
5 シ) シクロヘキサニアミン

MS : $m/z = 300 (M+1)$

実施例 389

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチル
シクロヘキサニアミン・一塩酸塩の合成

- 10 実施例 384 で得た trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)
シ) シクロヘキサニアミン (0.044 g, 0.19 mmol)、パラホルムアル
デヒド (0.040 g, 1.33 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に酢
酸 (0.05 ml, 0.87 mmol) を加えて 15 分攪拌した後氷冷し、シア
ノ水素化ホウ素ナトリウム (0.055 g, 0.87 mmol) を加え、徐々に
15 室温にして終夜攪拌した。1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減
圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール
/30%-アンモニア水=300/10/3 で溶出) で精製した。精製物を酢酸
エチル溶液とした後に、1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.5 ml) を加
えた。析出した固体を酢酸エチルでデカンテーション (3 回) した後、乾固する
20 ことにより、trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,
N-ジメチルシクロヘキサニアミン・一塩酸塩 (0.0400 g, 86%) を得
た。

MS : $m/z = 260 (M+1)$

- 実施例 389 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 390 の化合物
25 を合成した。

実施例 390

trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-プロピルシ
クロヘキサニアミン・一塩酸塩

MS : $m/z = 274 (M+1)$

実施例 391

trans-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドの合成

- 実施例 384 で得た trans-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサミン (0.100 g, 0.44 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に酢酸 (0.033 g, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.86 mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.088 g, 0.65 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.124 g, 0.65 mmol) を加えて終夜撹拌した。2N-水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加えてしばらく撹拌した後、水に加えてからトルエン/酢酸エチル=1/1 で3回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒に懸濁して撹拌洗浄し、固体を濾取、減圧下にて乾燥することにより、trans-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド (0.097 g, 82%) を得た。

MS: m/z = 274 (M+1)

実施例 392

- trans-N-エチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサミン・塩酸塩の合成

- 水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.05 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、実施例 391 で得た trans-N-[4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミド (0.066 g, 0.24 mmol) を加え、加熱還流して12時間撹拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.05 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 ml)、水 (0.15 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=10/1/0~100/10/1 で溶出) で精製した。酢酸エチル溶液として1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (0.5 ml) を加えた。

析出した固体を酢酸エチルでデカンテーションした後乾固することにより、
 trans-N-エチル-4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロ
 ヘキサンアミン塩酸塩 (0.057 g, 80%) を得た。

MS: m/z = 260 (M+1)

- 5 実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例393～実施例
 397の化合物を合成した。ただし、実施例383で得たtrans-3-(1
 H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例393

trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチル

- 10 シクロヘキサンアミン

融点: 134～135℃

実施例394

trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-プロピルシク
 ロヘキサンアミン

- 15 MS: m/z = 274 (M+1)

実施例395

trans-N-ブチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロ
 ヘキサンアミン

MS: m/z = 288 (M+1)

- 20 実施例396

trans-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N-イソプロピル
 シクロヘキサンアミン

MS: m/z = 274 (M+1)

実施例397

- 25 trans-N-シクロペンチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキ
 シ)シクロヘキサンアミン

MS: m/z = 300 (M+1)

実施例391の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例398の化合物
 を合成した。ただし、実施例383で得たtrans-3-(1H-インダゾー

ルー 5-イルオキシ) シクロヘキサナミンを原料に用いた。

実施例 398

trans-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミド

- 5 MS: $m/z = 274 (M+1)$

実施例 399

trans-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサナミンの合成

- 水素化リチウムアルミニウム (0.040 g, 1.05 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、実施例 398 で得た trans-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミド (0.077 g, 0.28 mmol) を加え、加熱還流して 12 時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、水 (0.05 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 ml)、水 (0.15 ml) の順に滴下したのち、不溶物をセライト濾過で濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水=10/1/0~100/10/1 で溶出) で精製することにより trans-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサナミン (0.060 g, 83%) を得た。

融点: 116~118℃

- 20 実施例 400

trans-N,N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサナミン・一塩酸塩の合成

(a) trans-N-エチル-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキシル] アセトアミドの合成

- 25 実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 399 で得た trans-N-エチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサナミンを原料に用いた。

(b) trans-N,N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ) シクロヘキサナミン・一塩酸塩の合成

trans-N-エチル-N-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]アセトアミドを用いて、実施例392の方法に準じて反応を行ない、trans-N, N-ジエチル-3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキサミン・一塩酸塩を得た。

5 MS: m/z = 288 (M+1)

実施例401

5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾールの合成

- (a) N-(4-メトキシ-2, 3-ジメチルフェニル)アセトアミドの合成
2, 3-ジメチル-4-ニトロアニソール (1.04g, 5.74mmol)
- 10 のメタノール (20ml) 溶液に、室温にて10%-Pd/C (100mg) を加え、この溶液を水素雰囲気下とし攪拌した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し減圧濃縮後乾燥した。この残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、無水酢酸 (0.867ml, 9.18mmol) を加え還流した。2時間後、この反応溶液にヘキサン (70ml) を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥しN-(4-メトキシ-2, 3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.02g, 92%) を得た。

(b) 5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾールの合成

- N-(4-メトキシ-2, 3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.0g, 5.175mmol) の酢酸エチル (10ml) 溶液に、室温にて無水酢酸 (1.46ml, 15.52mmol)、臭化テトラブチルアンモニウムブロミド (83mg, 0.259mmol)、酢酸カリウム (1.02g, 10.35mmol)、亜硝酸イソamil (0.904ml, 6.73mmol) を加え、還流した。6時間後、酢酸エチルを加熱留去し、60℃でこの残渣に6M-水酸化ナトリウム水溶液 (10.35ml, 62.1mmol) を滴下した。1時間後、反応溶液を3M-塩酸水でpH=8~9としシクロホルム (50ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾール (456mg, 54%) を得た。

融点：148～149℃

実施例402

4-メチル-1H-インダゾール-5-オール の合成

- 実施例401で得た5-メトキシ-4-メチル-1H-インダゾール (400
5 mg, 2.47 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃にて三臭化
ホウ素 (0.513 ml, 5.43 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液
を滴下した。1時間後、この反応溶液を氷 (50 ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液でpH=4～5としクロロホルム (20 ml×2)、酢酸エチル
(20 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを
10 減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム
／酢酸エチルで溶出) で精製し、4-メチル-1H-インダゾール-5-オール
(149 mg, 41%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.31 (3H, s), 6.93 (1
H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90
15 (1H, s), 8.72 (1H, s), 12.68 (1H, s) .

実施例403

6-メチル-1H-インダゾール-5-オール の合成

(a) 4-(アセチルアミノ)-2, 5-ジメチルフェニル アセテートの合
成

- 20 2, 5-ジメチル-4-アミノフェノール (500 mg, 3.64 mmol)
の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、無水酢酸 (0.894 ml, 9.48
mmol)、ピリジン (1 ml) を加え還流した。1時間後、この反応溶液にヘ
キサン (50 ml) を注ぎ、生じた結晶を減圧濾過後乾燥し4-(アセチルアミ
ノ)-2, 5-ジメチルフェニル アセテート (763 mg, 95%) を得た。

- 25 (b) 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテ
ートの合成

4-(アセチルアミノ)-2, 5-ジメチルフェニル アセテート (750
mg, 3.39 mmol) の酢酸エチル (7.5 ml) 溶液に、室温にて無水酢
酸 (0.96 ml, 10.2 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (55

mg, 0.169 mmol)、酢酸カリウム (665 mg, 6.78 mmol)、亜硝酸イソamil (0.592 ml, 4.41 mmol) を加え、還流した。9 時間後、反応溶液を水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml×2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣
 5 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテート (359 mg, 46%) を得た。

(c) 6-メチル-1H-インダゾール-5-オール の合成

1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-イル アセテート (3
 10 40 mg, 1.46 mmol) のメタノール (2.0 ml)、テトラヒドロフラン (1.0 ml) 溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液 (1.46 ml, 2.93 mmol) を滴下した。1時間後、反応混合液を0.5M-硫酸水素カリウム水溶液でpH=4とした。この溶液を水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (30 ml×3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮
 15 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、6-メチル-1H-インダゾール-5-オール (199 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.22 (3H, s), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.05 (1H,
 20 s), 12.57 (1H, br s) .

実施例372 (b)、実施例377の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例404の化合物を合成した。ただし、実施例402で合成した4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例404

25 4-メチル-5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.78 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.89 (2H, m), 3.14 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 12.92 (1

H, b r s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 405 の化合物を合成した。ただし、実施例 403 で合成した 6-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

5 実施例 405

6-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.51 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.93 (2H, m), 4.38 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.84 (1H, s), 12.70 (1H, b r s) .

10 s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 406 の化合物を合成した。ただし、実施例 403 で合成した 6-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 406

15 6-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.45 (2H, m), 1.68 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.59 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.20 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.85 (1H, s), 12.71 (1H, s) .

20 s) .

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 407 の化合物を合成した。ただし、実施例 402 で合成した 4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 407

25 5-(アゼピン-4-イルオキシ)-4-メチル-1H-インダゾールの合成
 融点 : 157 ~ 159 °C

実施例 385 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 408 の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (c) で得た c i s -2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンと実施例 4

02で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例408

trans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

5 融点: 150~152℃

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例409の化合物を合成した。ただし、実施例326(d)で得たcis-2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-

10 -オールを原料に用いた。

実施例409

trans-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

融点: 156~160℃

15 実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例410の化合物を合成した。ただし、実施例323(a)で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

20 実施例410

cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン・塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.64 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.09 (1H, m), 4.44 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0Hz), 7.27 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (3H, br s), 8.02 (1H, s).

25

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例411の化合物を合成した。ただし、実施例385(b)で得たtrans-2-[3-(1H

ーインダゾール-5-イルオキシ] シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンと実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例411

- 5 cis-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.90 (1H, m), 1.04-1.29 (3H, m), 1.46 (2H, s), 1.66 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.99 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例140の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例412~415の化合物を合成した。ただし、実施例408で得たtrans-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用

- 15 いた。

実施例412

trans-N, N-ジメチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS: m/z = 274 (M+1)

- 20 実施例413

trans-N-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -N-プロピルアミン

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例414

- 25 trans-N-イソプロピル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS: m/z = 288 (M+1)

実施例415

trans-N-シクロペンチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-

5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS : $m/z = 314 (M+1)$

実施例 390 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 416 の化合物を合成した。ただし、実施例 408 で得た trans-4- [(4-メチル-1

- 5 H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。
実施例 416

trans-N-ブチル-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

MS : $m/z = 302 (M+1)$

- 10 実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 417 の化合物を合成した。ただし、実施例 408 で得た trans-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例 417

trans-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミド

- 15

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 418 の化合物を合成した。ただし、実施例 417 で得た trans-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドを

- 20 原料に用いた。

実施例 418

trans-N-エチル-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

融点 : 150 ~ 151 °C

- 25 実施例 419

trans-N, N-ジエチル-4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

(a) trans-N-エチル-N- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} アセトアミドの合成

実施例 391 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 418 で得た *trans*-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

- (b) *trans*-N, N-ジエチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

trans-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いて、実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、*trans*-N, N-ジエチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを得た。

- 10 MS: $m/z = 302$ ($M+1$)

実施例 140 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 420 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

実施例 420

- 15 *trans*-N-イソプロピル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS: $m/z = 287$ ($M+1$)

実施例 390 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 421 の化合物を合成した。ただし、実施例 409 で得た *trans*-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンを原料に用いた。

- 20

実施例 421

trans-N, N-ジエチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

MS: $m/z = 302$ ($M+1$)

- 25 実施例 422

4-メチル-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

(a) *t*-ブチル-3-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 402 で得た 5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-インダゾール (4, 1

- 7 g, 28.1 mmol)、 α -ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (5.62 g, 27.9 mmol)、テトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に氷冷下、ジベンジルジカルボキシレート (10.1 g, 33.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、30分後室温に
- 5 昇温して16時間攪拌した。反応液を濃縮後、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を加えてクロロホルム (150 ml) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1 ~ 2/1 で溶出) で精製し、 α -ブチル 3- [(4-メチル-1H-インダゾ
- 10 ール5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (α -ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートとの混合物、3.46 g) を得た。

(b) 4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

- 15 α -ブチル 3- [(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (3.46 g) のメタノール (15 ml) 溶液に4N-塩酸/ジオキサン溶液 (15 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた塩酸塩に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えた後に、酢酸エチル (60 ml) で2回抽出した。硫酸マグネ
- 20 シウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1 ~ クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20/1/1 で溶出) で精製し、4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール (1.51 g, 2段階23%) を得た。

- 25 融点: 183 ~ 185 °C

実施例 423

4-メチル-5- [(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] -1H-インダゾールの合成

実施例 422 で得た 4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-

インダゾール (46 mg, 0.20 mmol) のメタノール溶液 (1.0 ml) に酢酸 (0.060 ml) を添加し、パラホルムアルデヒド (30 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1.0 mmol) のメタノール (1.0 ml) 溶液を加え、室温で
 5 18時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1で溶出) で精製し、
 4-メチル-5-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] -1H-イン
 ダゾール (34 mg, 70%) を得た。

10 MS : m/z = 246 (M+1)

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例424~実施例427の化合物を合成した。

実施例424

4-メチル-5-[(1-プロピルピペリジン-3-イル) オキシ] -1H-イン
 15 ダゾール

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例425

5-[(1-イソプロピルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-1
 H-インダゾール

20 MS : m/z = 274 (M+1)

実施例426

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-
 1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.91 (1H, d, J=6.6 Hz),
 25 1.30-1.50 (2H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.
 90-1.99 (1H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.3
 8 (3H, s), 2.53-2.61 (1H, m), 2.61-2.71
 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 4.02-4.13 (3
 H, m), 7.10 (2H, d, J=9.0 Hz), (1H, d, J=9.0

Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 427

5-[(1-シクロブチルピペリジン-3-イル)オキシ]-4-メチル-1H-インダゾール

5 MS: m/z = 286 (M+1)

実施例 423の方法に準じて行い、以下に示す実施例 428～実施例 432の化合物を合成した。ただし、実施例 377で得た 5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 428

10 5-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

MS: m/z = 232 (M+1)

実施例 429

5-[(1-プロピルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

MS: m/z = 260 (M+1)

15 実施例 430

5-[(1-イソプロピルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.91 (6H, d, J=6.6Hz),

1.20-1.37 (1H, m), 1.37-1.57 (1H, m), 1.
20 64-1.76 (1H, m), 1.96-2.20 (3H, m), 2.58
-2.67 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 2.90-3.
01 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.97 (1H,
dd, J=2.1, 8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=1.9Hz),
7.41 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, s), 12.8
25 7 (1H, s).

実施例 431

5-[(1-シクロペンチルピペリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール

MS: m/z = 286 (M+1)

実施例 4 3 2

5- [(1-シクロブチルピペリジン-3-イル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 272 (M+1)$

- 5 実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 3 3 ~ 実施例 4 3 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 4 で得た 4-メチル-5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 3 3

4-メチル-5- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

10

MS : $m/z = 246 (M+1)$

実施例 4 3 4

4-メチル-5- [(1-プロピルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

- 15 MS : $m/z = 274 (M+1)$

実施例 4 3 5

5- [(1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

融点 : 134 ~ 136 °C

- 20 実施例 4 3 6

5- [(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール

融点 : 140 ~ 143 °C

- 実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 3 7 ~ 実施例 4 4 0 の化合物を合成した。ただし、実施例 3 7 9 で得た 5- (アゼパノ-4-イルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 3 7

5- [(1-メチルアゼパノ-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 246 (M+1)$

実施例 4 3 8

5- [(1-プロピルアゼパン-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 274 (M+1)$

実施例 4 3 9

5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : $m/z = 274 (M+1)$

実施例 4 4 0

10 5- [(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

融点 : 138~140℃

実施例 4 2 3 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 4 1 ~ 実施例 4 4 4 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 0 7 で得た 5- (アゼピン-4-イルオキシ) - 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

15 実施例 4 4 1

4-メチル-5- [(1-メチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 260 (M+1)$

実施例 4 4 2

20 4-メチル-5- [(1-プロピルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 4 4 3

25 5- [(1-イソプロピルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

MS : $m/z = 288 (M+1)$

実施例 4 4 4

5- [(1-シクロペンチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

融点：126～131℃

実施例423の方法に準じて行い、以下に示す実施例445～実施例449の化合物を合成した。ただし、実施例410で得た *cis*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサナムを原料に用いて

5 合成した。

実施例445

cis-N, N-ジメチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサナム

MS: $m/z = 274 (M+1)$

10 実施例446

cis-N-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキシル}-N-プロピルアミン

MS: $m/z = 288 (M+1)$

実施例447

15 *cis*-N-ブチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサナム

MS: $m/z = 302 (M+1)$

実施例448

cis-N-イソプロピル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサナム

20

融点：166～168℃

実施例449

cis-N-シクロペンチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサナム

25 融点：153～155℃

実施例450

2-[3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]エタノールの合成

実施例377で得た5-(ピペリジン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール

ル (43 mg, 0.20 mmol)、2-ヨードエタノール (84 mg, 0.49 mmol)、炭酸カリウム (70 mg, 0.50 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で24時間攪拌した。ろ過にて沈殿を除去し、トルエン共沸により溶媒を留去し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン/エタノール=20/1/1で溶出) で精製し、2- [3- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ピペリジン-1-イル] エタノール (17 mg, 32%) を得た。

MS: m/z = 261 (M+1)

- 実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例451の化合物を合成した。ただし、実施例422で得た4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例451

2- {3- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} エタノール

- 15 MS: m/z = 276 (M+1)

実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例452の化合物を合成した。ただし、実施例404で得た4-メチル-5- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例452

- 20 2- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} エタノール

MS: m/z = 276 (M+1)

- 実施例450の方法に準じて行い、以下に示す実施例453の化合物を合成した。ただし、実施例379で得た5- (アゼパン-4-イルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例453

2- [4- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アゼパン-1-イル] エタノール

MS: m/z = 276 (M+1)

実施例 450 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 454 の化合物を合成した。ただし、実施例 407 で得た 5- (アゼピン-4-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 454

- 5 2- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] アゼピン-1-イル} エタノール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.60 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.85-2.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.65-2.77 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.22-4.42 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.99 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 455

- 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾールの合成

実施例 422 で得た 4-メチル-5- (ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-インダゾール (92mg, 0.40mmol)、酢酸 (24mg, 0.40mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (77mg, 0.40mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54mg, 0.40mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) の混合物にトリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol) を加え室温 19 時間攪拌した。酢酸エチル (10 ml) / トルエン (10 ml) の混合溶液で希釈し、水、飽和重曹水で順に洗浄した。炭酸カリウムで乾燥後、濃縮乾固し 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] -4-メチル-1H-インダゾール (84mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.55 (1H, m), 1.60-2.05 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.10-4.46 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 12.88 (1H, s).

実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 456 の化合物を合成した。ただし、実施例 377 で得た 5-（ピペリジン-3-イルオキシ）-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 456

- 5 5-〔（1-アセチルピペリジン-3-イル）オキシ〕-1H-インダゾール
¹H-NMR（DMSO-d₆） δ； 1.30-1.58（1H, m），
 1.58-2.07（6H, m）， 2.34（3H, s）， 3.13-4.
 52（5H, m）， 7.29（1H, dt, J=2.6, 9.0Hz）， 7.
 22-7.29（1H, m）， 7.39-7.47（1H, m）， 8.04
 10（1H, s）， 12.91（1H, s）。

実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 457 の化合物を合成した。ただし、実施例 404 で得た 4-メチル-5-（ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 457

- 15 5-〔（1-アセチルピペリジン-4-イル）オキシ〕-4-メチル-1H-
 インダゾール

融点：161～163℃

- 実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 458 の化合物を合成した。ただし、実施例 379 で得た 5-（アゼパン-4-イルオキシ）-1H-イン
 20 ダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 458

- 5-〔（1-アセチルアゼパン-4-イル）オキシ〕-1H-インダゾール
¹H-NMR（CDCl₃） δ； 1.60-1.80（3H, m）， 1.8
 0-2.40（7H, m）， 3.44-3.87（3H, m）， 4.43-4.
 25 56（1H, m）， 7.02-7.10（1H, m）， 7.10-7.22
 （2H, m）， 7.97（1H, s）。

実施例 455 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 459 の化合物を合成した。ただし、実施例 407 で得た 5-（アゼピン-4-イルオキシ）-4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 459

5-[(1-アセチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.70-2.10 (10H, m),
 2.37 (3H, s), 3.38-3.53 (3H, m), 4.26-4.42 (1H, m),
 7.07-7.19 (1H, m), 7.19-7.31 (1H, m), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 455の方法に準じて行い、以下に示す実施例 460の化合物を合成した。ただし、実施例 410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミンを原料に用いて合成した。

実施例 460

cis-N-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}アセトアミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.50-1.70 (6H, m), 1.70-1.94 (5H, m),
 2.43 (3H, s), 3.63 (1H, s), 4.35 (1H, s),
 7.10 (1H, d, J=9.2Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz),
 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 461

5-[(1-エチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールの合成

実施例 455で得た 5-[(1-アセチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール (55.1mg, 0.202mmol)、水素化リチウムアルミニウム (40mg, 1.1mmol)、テトラヒドロフラン (2ml) の混合物を 80℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (0.04ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.08ml)、水 (0.12ml) を順に加えた。ろ過にて沈殿を除去し、溶媒を留去後、残査油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=5/15/1で溶出) で精製し、5-[(1-エチルピペリジン-3-イル) オ